



PCT/FR 2004 / 002737

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 01 MARS 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Martine PLANCHE".

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



BUREAU
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE
5, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

vous informer : INPI DIRECT

Téléphone 0 825 83 85 87

01 53 04 52 65

Copie : 33 (0)1 53 04 52 65

Reservé à l'INPI

MAISE DES PIÈCES

DE

U 23 OCT 2003

75 INPI PARIS

D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

TE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

R L'INPI

0312398

23 OCT. 2003

os références pour ce dossier

(facultatif) 240941 D21677 NT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540-0-W / 030103

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

N° attribué par l'INPI à la télécopie

■ NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet



Demande de certificat d'utilité



Demande divisionnaire



Demande de brevet initiale



ou demande de certificat d'utilité initiale



Transformation d'une demande de
brevet européen Demande de brevet initiale



N° Date []

N° Date []

N° Date []

■ TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

FACTEUR VIII viralement sécurisé à faible teneur en multimères supérieurs

■ DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date [] N°

Pays ou organisation

Date [] N°

Pays ou organisation

Date [] N°

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

Personne morale Personne physique

■ DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Nom
ou dénomination sociale

LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES
BIOTECHNOLOGIES

Prénoms

GROUPEMENT D'INTERET PUBLIC

Forme Juridique

[] 180036147 []

N° SIREN

Zone d'activité de Courtabœuf 3, avenue des Tropiques 91940 LES
ULIS FRANCE

Code APE-NAF

[]

Domicile

Rue

FRANCE

ou

Française

siège

[]

N° de télécopie (facultatif)

Nationalité

[]

N° de téléphone (facultatif)

[]

Adresse électronique (facultatif)

[]

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

Remplir impérativement la 2^{me} page

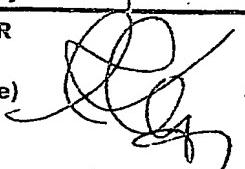
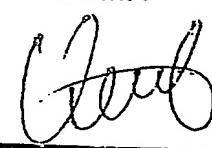
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES		Réserve à l'INPI
DATE		
LIEU	23 OCT 2003	
75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		
0312398		

DB 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		240941 NT
Nom		
Prénom		
Cabinet ou Société		Cabinet REGIMBEAU
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17
	Pays	
N ° de téléphone (facultatif)	01 44 29 35 00	
N ° de télécopie (facultatif)	01 44 29 35 99	
Adresse électronique (facultatif)	info@regimbeau.fr	
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Établissement immédiat ou établissement différé		
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG		
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences		
Le support électronique de données est joint <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		 Christian TEXIER 7 92-1234
		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 

5 La présente invention se rapporte à une composition de Facteur VIII d'origine plasmatique sécurisée viralement, obtenue après filtration nanométrique, comprenant du Facteur von Willebrand (FvW) à un taux inférieur ou égal à 15 % de décamères et multimères supérieurs. De telles compositions présentent un facteur de réduction du titre des virus supérieur à 4 log et sont donc adaptées pour le traitement de l'hémophilie.

10 Le disponibilité en facteur de coagulation est en depuis un certain temps un problème de santé public. Pour répondre à la demande, les industriels ont développés des techniques de production de facteurs recombinants dont on pensait qu'elles pourraient à terme supplanter la fabrication à partir de pool de plasma. Toutefois, les quantités produites apparaissent encore insatisfaisante et les investissements pour le développement de ces produits sont conséquents. Par ailleurs, une réaction immunitaire contre ces facteurs recombinants est observée chez les patients, ce qui implique l'administration de dose élevée pour aboutir à l'effet thérapeutique souhaité. Enfin, certains patients ne tolèrent pas les facteurs recombinants.

20 Ainsi, la production de facteurs de coagulation d'origine plasmatique reste un enjeu important.

Le facteur VIII ou facteur anti-hémophilique est une protéine plasmatique présente en faible concentration dans le plasma humain. Ce facteur catalyse les réactions biochimiques de la coagulation du sang par augmentation de la vitesse de réaction pour aboutir à la formation d'un caillot de fibrine hémostatique obtenu à partir du fibrinogène soluble soumis à l'action de la thrombine en présence de calcium. Le facteur VIII intervient dans la cascade de réactions aboutissant à la thromboformation qui est l'activité enzymatique responsable de la transformation du fibrinogène en fibrine. Le point central de la coagulation repose donc sur la présence et l'activation du FVIII.

Les individus hémophiles, déficients pour le FVIII, sont traités par injection de ces FVIII purifiés obtenus soit par recombinaison génétique, soit par extraction du plasma humain.

5

Dans ce dernier cas, des procédés d'inactivation et/ou d'élimination de virus doivent être appliqués afin de protéger les hémophiles soignés par ces concentrés de toute infection due à des virus transmissibles par le sang ou ses dérivés : virus des hépatites A, B, C, VIH ou parovirus B19....

10

Ainsi, un des problèmes essentiels liés à la préparation du facteur VIII à partir du plasma, réside dans la nécessité d'inactiver et/ou d'éliminer des virus originellement contenus dans le sang au minimum selon les normes réglementaires tout en conservant un rendement optimum en facteur à l'issue du procédé. De nombreuses techniques 15 d'inactivation virale ont ainsi été développées telles que le chauffage à sec, la pasteurisation, le traitement solvant-détergent. L'ensemble de ces techniques est relativement efficace vis-à-vis des virus enveloppés mais l'inactivation ou l'élimination des virus nus, notamment des petits virus tels que le parvovirus B19 ou le virus de l'hépatite A, constitue un obstacle majeur.

20

Des technologies plus récentes utilisent les capacités de rétention virale de membranes de faible taille de pores. Ces technologies présentent effectivement une efficacité notable vis-à-vis de virus de petite taille tels que les parvovirus B19 ou le virus de l'hépatite A et peuvent être appliquées à des protéines de faible poids moléculaire. 25 Cependant, les seuils de coupure utilisés, qui sont inférieurs à 900 kD, ne permettent pas d'envisager la filtration de protéines ou complexes protéiques de haut poids moléculaire comme le facteur VIII sans perte majeure de rendement.

Le facteur VIII se présente comme un édifice protéique complexe d'une protéine active. 30 le FVIII, transportée par une protéine de haut-poids moléculaire à laquelle le FVIII est lié par des liaisons ioniques et hydrophobes. La protéine de haut poids moléculaire est le

Facteur von Willebrand (FvW) constitué d'un ensemble de monomères élémentaires ayant un degré de multimérisation variable conduisant à des structures assemblées en tétramère jusqu'à des édifices comportant plus de seize monomères.

- 5 Selon les méthodes de purification de FVIII mises en œuvre, le produit final peut contenir du FvW à divers degré de multimérisation (METZNER, HERMENTIN et al. – Haemophilia (1998), 4 (Suppl. 3), 25-32).

Or, dans notre brevet FR 97 15888, nous avons décrit qu'il est possible de filtrer le
10 FVIII plasmatique, malgré sa taille, tout en retenant des virus de taille supérieure ou égale à 20 nm, sur des filtres de porosité d'environ 15 nm avec une concentration en ions chaotropiques d'au moins 0,2 M.

Plus récemment, la recherche conduite pour perfectionner ce procédé et choisir
15 différentes natures de matériaux filtrants a fait apparaître que la taille des pores du filtre et les limites techniques peuvent varier selon les fabricants. Ainsi, il est apparu nécessaire de trouver un test rapide et reproductible permettant de vérifier que le produit final répond bien aux exigences sanitaires.

20 L'assurance de l'élimination des virus par le moyen de filtres est garantie par des méthodes de validation effectuées sur le filtre après passage de solution de FVIII. Ces méthodes peuvent être par exemple la mesure de diffusion gazeuse à travers la membrane ou, dans le cas de filtres en europhane, la mesure du passage de particules d'or colloïdal calibrées à travers le filtre.

25 Mais aucune méthode ne se réfère au produit filtré lui-même pour déterminer qu'il a subi une filtration capable de retenir les virus dans des proportions fixées.

30 Une analyse plus fine de la composition des multimères du FVIII avant et après filtration a été réalisée, en même temps qu'une mesure de la réduction du titre viral apportée par la filtration de facteur VIII.

Nous avons trouvé de façon surprenante et inattendue que l'appauvrissement en multimères de haut poids moléculaire de FvW mesurés dans les filtrats de FVIII est corrélé avec l'efficacité de la rétention de virus par le filtre. En outre, nous avons
5 découvert qu'il est possible de filtrer à environ 20 nm grâce à la vérification de la teneur en multimères. Nous proposons donc un nouveau moyen permettant la production à haut rendement et la caractérisation du FVIII qui répondent aux exigences d'élimination de virus par le filtre nanométrique.

10 Description

Ainsi, dans un premier aspect, la présente invention porte sur une composition pharmaceutique de facteur VIII d'origine plasmatique dont la sécurité virale correspond à un facteur de réduction supérieur à 4 log, ce qui répond aux exigences de sécurité en matière d'élimination de virus par filtration. La composition de FVIII ainsi sécurisée est
15 caractérisée par un faible taux résiduel de FvW de haute multimérisation.

Plus spécifiquement, l'invention concerne une composition de Facteur VIII d'origine plasmatique, obtenue après filtration à travers un filtre nanométrique d'ouverture nominale de pores de 15 ± 2 nm à 23 ± 2 nm, caractérisée en ce qu'elle comprend du Facteur von Willebrand (FvW) à un taux inférieur ou égal à 15 % de décamères et multimères supérieurs. Dans cette composition, le facteur de réduction du titre d'un virus d'une taille de 27 ± 3 nm est supérieur ou égale à 4 log, de préférence 5 log, avantageusement 6 log comparé à la solution avant filtration.
25

Cette composition peut se trouver sous la forme d'une solution injectable par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée par exemple.

L'invention concerne également la corrélation entre la présence de 15 % au plus de décamères et multimères supérieurs de FvW avec un facteur de réduction du titre viral d'au moins 4 log.
30

Ainsi, dans un deuxième aspect, l'invention porte sur un procédé pour tester la sécurité virale d'une composition de Facteur VIII d'origine plasmatique, ledit procédé comprenant une étape consistant en la détermination du taux résiduel de FvW de haute multimérisation. En particulier, on considérera qu'une composition est sécurisée viralement dans le cas où l'on détecte moins de 15% de décainères et multimères supérieurs de FvW.

Dans un aspect complémentaire, l'invention porte sur un kit de test permettant de mettre en œuvre le procédé mentionné ci-dessus comprenant les réactifs nécessaires pour le dosage des multimères de FvW de degré de multimérisation supérieur ou égal à 10.

L'invention porte également sur un procédé de préparation d'une solution de facteur VIII sécurisée viralement comprenant une étape de filtration à travers des filtres nanométriques d'ouverture nominale de pores comprise entre 15 ± 2 nm et 23 ± 2 nm, soit un intervalle de 13 nm à 25 nm, une étape de dosage du Facteur von Willebrand (FvW) de décainères et multimères supérieurs. L'étape de dosage consiste de préférence en une vérification que le taux de décainères et multimères supérieurs de FvW est inférieur ou égal à 15 %. On obtient à l'issue de ce procédé des solutions de facteur VIII dont le facteur de réduction du titre d'un virus d'une taille de 27 ± 3 nm est supérieur ou égal à 4 log, de préférence 5 log, avantageusement 6 log. La solution de facteur VIII avant filtration comprend de manière optimale un ion chaotropique, par exemple CaCl₂, à une concentration supérieure ou égale à 0.2 M, par exemple 0.25 ou 0.35 M.

L'invention vise également l'utilisation d'une composition mentionnée ci-dessus pour préparer un médicament destiné au traitement des maladies liées à la coagulation sanguine, notamment l'hémophilie.

Exemple 1: Procédé de préparation de FVIII sécurisé par filtration sur filtre nanométrique de 15 nm et vérification de la teneur en FvW de multimérisation > 10.

Les virus testés sont des bactériophages Phi X 174, virus non enveloppés, de diamètre 27 ± 3 nm.

La culture des virus et leur titrage sont effectués conformément à la norme AFNOR :
5 NF T 72-181.

Le FVIII est recueilli à la sortie de la colonne Toyopearl DEAE et amené à pH 6 ; la concentration en CaCl₂ est portée à 0.35 M. La température de la solution et du filtre est thermostatée à 35 °C et la pression de filtration est ajustée à moins de 100 mbar.

Dans ces conditions, le débit est de 1.2 l/h par m².

10

Le rendement en FVIII : C est d'environ 70 % par rapport au FVIII : C avant filtration.

Le tableau I donne la répartition des multimères de FvW.

Facteur vW	Avant filtre	Après filtre
<pentamères	41 %	53 %
5 à 9 mères	34 %	34 %
10 à 15 mères	15 %	9 %
16 mères et +	11 %	4 %

20 Tableau I : Répartition des multimères (Planova® 15N)

On constate une diminution significative des décamères/pentadécamères : la répartition passe de 15 % à 9 %.

25 Pour les hexadécamères et plus, la réduction est encore plus importante : elle passe de 11 % à 4 %.

Le titrage des virus PhiX174 démontre une réduction de 6 log à la filtration.

30

Exemple 2: Procédé de préparation de FVIII sécurisé par filtration sur filtre nanométrique de 20 nm et vérification de la teneur en FvW de multimérisation > 10.

- 5 La filtration a été effectuée sur un filtre de même nature (cuprophane, Planova) mais de porosité différente (20 à 22 nm), une solution de FVIII obtenue comme dans l'exemple 1 est ajustée à pH 6 et additionnée de CaCl₂ à 0.45 M. La pression est réglée à 17 mbar et l'ensemble solution et filtre est thermostaté à 35 °C.
 Dans ces conditions, le débit est de 1.2 l/h par m² et le rendement de FVIII est de 80 %
 10 par rapport au FVIII initial.

Le tableau II donne la composition des multimères de FvW.

Facteur vW	Avant filtre	Après filtre
< pentamères	47 %	56 %
15 5 à 9 mères	32 %	34 %
10 à 15 mères	13 %	10 %
16 mères et +	11 %	2 %

Tableau II : Répartition des multimères de FvW (Planova P21).

- 20 Les décamères-pentadécamères sont significativement réduits et passent de 13 % à 10 %.
 Les hexadécamères sont drastiquement réduits de 11 % à 2 %.
 Le facteur de réduction du titre viral est de 4.3 log.

25 **Exemple 3 : Filtration à haute pression et à travers une porosité d'environ 20 nm**

- Dans le but d'examiner la performance du filtre Planova P21 dans des conditions de pression plus élevées et à température ambiante, la solution de FVIII est ajustée à pH 6 et la concentration en CaCl₂ est amenée à 0.35 M. La température est de 22 °C et la 30 pression est ajustée à 400 mbar.

Dans ces conditions, la vitesse de filtration atteint 5l/h par m² et le rendement en Facteur VIII est de 64 % par rapport au produit de départ.

Le tableau III donne la composition en multimères de FvW.

5	Multimères FvW	Avant filtre	Après filtre
	< 5 mères	44 %	50 %
	5 à 9 mères	34 %	35 %
	10 à 15 mères	13 %	8 %
	16 mères et +	10 %	7 %

10

Tableau III : Répartition des multimères de FvW (Planova P21 à pression élevée)

Les décamères-pentadécamères sont réduits de 13 % à 8 %.

Les hexadécamères et plus sont réduits de 10% à 7 %.

15 Le facteur de réduction du titre viral est de 6.1 log.

Exemple 4: test sur filtre de type polysulfone 20 nm à haute pression.

Dans le but de valider un autre type de filtre, un essai de filtration de FVIII a été effectué sur un filtre type polysulfone DV20 (Pall). Ce type de filtre admet des pressions plus élevées que les filtres cuprophane. Ainsi l'exemple n° 3 a été mis en place pour évaluer le comportement du filtre cuprophane à pression plus élevée, de façon à recueillir des observations dans des conditions approchantes.

25 La solution de FVIII est amenée à pH6 en présence de CaCl₂ à 0.35 M. La solution et le filtre sont thermostatés à 35°C. La pression nécessaire à la mise en œuvre du filtre est de 950 mbar. Dans ces conditions, le débit moyen s'établit à 7l/h par m².
 Le rendement en Facteur VIII est de 70 % par rapport au FVIII initial.
 Le tableau IV donne la composition en multimères de FvW.

30

Multimères FvW	Avant filtre	Après filtre
< 5 mères	35 %	53 %
5 à 9 mères	38 %	30 %
10 à 15 mères	27 %	12 %
16 mères et +	10 %	6 %

Tableau IV : Répartition des multimères de FvW (DV20 Pall. polysulfone)

Les hexadécamères subissent une réduction drastique de 10 % à 6 %.

10

Cependant, la réduction du titre viral n'est que de 2.1 log ce qui est nettement en dessous de la norme fixée par les autorités réglementaires ($> 4 \log$) pour démontrer l'efficacité d'un procédé d'élimination de virus, en vue de réduire la charge virale potentielle d'un produit dérivé du plasma humain.

15

Conclusion

Le tableau V reprend la somme des valeurs des multimères à partir du décamère, on constate que : lorsque la somme décampères et multimères supérieurs de FvW est au plus 20 égale à 15 %, la réduction du titre viral est toujours $> 4 \log$.

En revanche, si cette somme dépasse 16 %, la réduction du titre viral est inférieure à 4 log.

25 Cette corrélation entre multimères d'ordre 10 et plus de FvW et présence de virus est probablement liée à des phénomènes de passage à travers ces filtres selon les conditions de filtration, la porosité, la nature des matériaux filtrants, la texture du filtre, la géométrie des pores. Tous ces paramètres peuvent avoir une influence sur la rétention ou la non- rétention de virus. Les tests appliqués au filtre donnent, après utilisation, une 30 indication de son efficacité, mais c'est seulement dans le cas de l'invention que le produit filtré, le Facteur VIII accompagné de multimères FVIII caractérisés selon leur

degré de multimérisation que l'assurance d'une filtration efficace pour la rétention de virus peut être donnée.

L'efficacité de rétention virale $> 4 \log$ est alors reliée à la distribution de multimères de FvW dans le filtrat d'au plus 15 % de multimères de degré de multimérisation > 10 .

- 5 Ces données sont résumées dans le tableau V :

		Exemple 1	Exemple 2	Exemple 3	Exemple 4		
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
	Multimères 10-15	15 %	9 %	13 %	10 %	13 %	8 %
10	Multimères 16 et +	11 %	4 %	10 %	2 %	10 %	7 %
	Total	26 %	13 %	23 %	12 %	23 %	15 %
	Facteur de réduction						
	viral (log)		6.0		4.3		6.1
							2.1

- 15 Tableau V : Corrélation entre le facteur de Réduction (Rf) viral et la composition en multimères FvW > 10 mères.

REVENDICATIONS

- 5 1. Composition de Facteur VIII d'origine plasmatique sécurisé viralement, caractérisée en ce qu'elle obtenue après filtration à travers un filtre nanométrique d'ouverture nominale de pores de 15 ± 2 nm à 23 ± 2 nm et en ce qu'elle comprend du Facteur von Willebrand (FvW) à un taux inférieur ou égal à 15 % de décamères et multimères supérieurs.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le facteur de réduction du titre d'un virus d'une taille de 27 ± 3 nm est supérieur ou égale à 4 log, de préférence 5 log, avantageusement 6 log comparé à la solution avant filtration.
- 15 3. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 et 2 se trouvant sous la forme d'une solution injectable par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.
- 20 4. Procédé pour tester la sécurité virale d'une composition de Facteur VIII d'origine plasmatique obtenue par filtration nanométrique, comprenant une étape consistant en la détermination du taux résiduel de FvW de haute multimérisation.
- 25 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la détection de moins de 15% de décamères et multimères supérieurs de FvW après filtration nanométrique indique que ladite composition est sécurisée viralement.
- 30 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la détection de moins de 15% de décamères et multimères supérieurs de FvW est corrélée avec un facteur de réduction du titre viral d'au moins 4 log.

7. Kit de test permettant de mettre en œuvre le procédé selon l'une des revendications 4 à 6 comprenant les réactifs nécessaires pour le dosage des multimères de FvW de degré de multimérisation supérieur ou égale à 10.
- 5 8. Procédé de préparation d'une solution de facteur VIII sécurisée viralement comprenant une étape de filtration à travers des filtres nanométriques d'ouverture nominale de pores comprise entre 15 ± 2 nm et 23 ± 2 nm, une étape de dosage du Facteur von Willebrand (FvW) de décamères et multimères supérieurs.
- 10 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'étape de dosage consiste en une vérification que le taux de décamères et multimères supérieurs de FvW est inférieur ou égal à 15 %.
- 15 10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'un taux de décamères et multimères supérieurs de FvW inférieur ou égal à 15 % indique que le facteur de réduction du titre d'un virus d'une taille de 27 ± 3 nm est supérieur ou égale à 4 log, de préférence 5 log ou 6 log.
- 20 11. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 3 ou d'une solution de facteur VIII obtenue par le procédé selon l'une des revendications 8 à 10 pour préparer un médicament destiné au traitement des maladies liées à la coagulation sanguine, notamment l'hémophilie.

7. Procédé de préparation d'une solution de facteur VIII sécurisée viralement comprenant une étape de filtration à travers des filtres nanométriques d'ouverture nominale de pores comprise entre 15 ± 2 nm et 23 ± 2 nm, une étape de dosage du Facteur von Willebrand (FvW) de décamères et multimères supérieurs.
- 5 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'étape de dosage consiste en une vérification que le taux de décamères et multimères supérieurs de FvW est inférieur ou égal à 15 %.
- 10 9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'un taux de décamères et multimères supérieurs de FvW inférieur ou égal à 15 % indique que le facteur de réduction du titre d'un virus d'une taille de 27 ± 3 nm est supérieur ou égale à 4 log, de préférence 5 log ou 6 log.
- 15 10. Utilisation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 3 ou d'une solution de facteur VIII obtenue par le procédé selon l'une des revendications 7 à 9 pour préparer un médicament destiné au traitement des maladies liées à la coagulation sanguine, notamment l'hémophilie.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

(N° Indigo) 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/ma

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

 N° 11235*03
DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103



Vos références pour ce dossier (facultatif)		240941 D21677 NT														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0312398														
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																
FACTEUR VIII viralement sécurisé à faible teneur en multimères supérieurs																
LE(S) DEMANDEUR(S) :																
LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES : Zone d'activité de Courtaboeuf 3, avenue des Tropiques 91940 LES ULIS - FRANCE																
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :																
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>CHTOUROU</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Abdessatar (Sami)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>20, avenue du Château</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>[7 1 8 9 1 0] ELANCOURT / FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	CHTOUROU	Prénoms		Abdessatar (Sami)	Adresse	Rue	20, avenue du Château	Code postal et ville	[7 1 8 9 1 0] ELANCOURT / FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	CHTOUROU														
Prénoms		Abdessatar (Sami)														
Adresse	Rue	20, avenue du Château														
	Code postal et ville	[7 1 8 9 1 0] ELANCOURT / FRANCE														
Société d'appartenance (facultatif)																
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>NOGRE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Michel</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>22, rue Georges Clémenceau</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>[9 1 2 1 1 7 1 0] VANVES / FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	NOGRE	Prénoms		Michel	Adresse	Rue	22, rue Georges Clémenceau	Code postal et ville	[9 1 2 1 1 7 1 0] VANVES / FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	NOGRE														
Prénoms		Michel														
Adresse	Rue	22, rue Georges Clémenceau														
	Code postal et ville	[9 1 2 1 1 7 1 0] VANVES / FRANCE														
Société d'appartenance (facultatif)																
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>SCHMITTHAEUSLER</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Roland</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>44, rue Louis de Funès</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>[1 7 1 8 1 8 1 0] MONTIGNY LE BRETONNEUX / FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	SCHMITTHAEUSLER	Prénoms		Roland	Adresse	Rue	44, rue Louis de Funès	Code postal et ville	[1 7 1 8 1 8 1 0] MONTIGNY LE BRETONNEUX / FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	SCHMITTHAEUSLER														
Prénoms		Roland														
Adresse	Rue	44, rue Louis de Funès														
	Code postal et ville	[1 7 1 8 1 8 1 0] MONTIGNY LE BRETONNEUX / FRANCE														
Société d'appartenance (facultatif)																
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.																
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																
 921169																

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR04/002737

International filing date: 25 October 2004 (25.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0312398
Filing date: 23 October 2003 (23.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 11 March 2005 (11.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse